

Please Click here to view the drawing

📄 Korean FullDoc

📄 English Fulltext

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 100522248 B1

(43)Date of publication of application: 11.10.2005

(21)Application number: 1019970021728

(71)Applicant:

DONG-A PHARM, CO., LTD.

(22)Date of filing: 29.05.1997

(72)Inventor:

CHA, BONG JIN  
KIM, JEONG HUN  
PARK, HUI BEOM

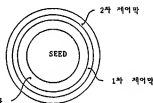
(51)Int. Cl.

A61K 9/16  
A61K 9/22  
A61K 9/52

(54) SUSTAINED RELEASE OF ORAL PREPARATION HAVING FIRST CONTROL RELEASE FILM CONSISTING OF ETHYL CELLULOSE AND SECOND CONTROL RELEASE FILM CONSISTING OF EUDRAGIT RS 100 AND METHOD FOR PREPARING THEREOF

(57) Abstract:

PURPOSE: A sustained release of oral preparation having a double layer system is provided to show excellent release controlling effect with a small amount of a release control film and be easily prepared within a relatively short period of time at relatively small manufacturing cost. CONSTITUTION: The method comprises the steps of: (a) coating a core including water-soluble drug selected from the group consisting of chlorophenylamine maleate, carboxyamine maleate, and bromophenylamine maleate with 10 wt.% of ethyl cellulose to form a first control release film; and (b) coating 5-15 wt.% of Eudragit RS 100 on the first control release film.



copyright KIPO 2006

## Legal Status

Date of request for an examination (20020105)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20050825)

# (19)대한민국특허청(KR) (12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>8</sup>

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

(45) 공고일자

2006년02월01일

(11) 등록번호

10-0522248

(24) 등록일자

2005년10월11일

(21) 출원번호

10-1997-0021728

(22) 출원일자

1997년05월29일

(65) 공개번호

10-1998-0085592

(43) 공개일자

1998년12월05일

(73) 특허권자

동아제약주식회사

서울 동대문구 용두2동 252번지

(72) 발명자

차봉진

경기도 안양시 동안구 호계동 800-1 경향아파트 27-206

김정훈

인천광역시 남동구 만수 6동 시영아파트 106동203호

박희범

경기도 수원시 팔달구 원천동 72-86

(74) 대리인

박사릉

심사관 : 유준석

## (54) 이중제어방출막구조의경구서방성제제및그제조방법

### 요약

본 발명은 비수용성으로서 코팅성이 우수하여 가스제나 정전기방지제의 사용없이도 코팅이 용이하며 팽윤에 의하여 약물을 방출하는 폴리머로 약물 함유 핵(core)을 코팅하여 공극(pore)이 작고 치밀한 방출제어 필름막을 형성시킨 뒤, 그 외측에 이 막의 팽윤을 억제시킬 수 있는(팽윤도가 낮은) 견고한 필름을 코팅하면 결국 두 막의 장점을 모두 갖는, 즉 막조각이 치밀하고(내측막의 특성) 팽윤도가 낮아 약물투과가 낮은 방출제어막에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 에틸셀룰로오스를 사용하여 균질하고(첨가제가 없으므로) 치밀한 구조를 갖는 1차 방출 제어막을 코팅하고, 그 위에 유드라진 RS 100(Eudragit RS 100)으로 다시 한 번 코팅함으로써 1차 코팅막의 팽윤을 억제시켜, 적은 코팅량으로도 약물방출을 효과적으로 억제할 수 있는 이중막 시스템(Double Layer System)에 관한 것이다.

대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

제 1도는 본 발명의 이중제어방출막 구조의 경구 서방성 제제의 구조를 나타낸 단면도이다.

제 2도는 실시예 1의 처방에 따라 만들어진 약물함유 핵에 EC의 양을 달리하여 1차 코팅한 후 용출시험 한 결과를 나타낸 그래프이다.

제 3도는 실시예 1의 처방에 따라 만들어진 약물함유 핵에 Eudragit RS 100의 양을 달리하여 1차 코팅한 후 용출시험 한 결과를 나타낸 그래프이다.

제 4도는 실시예 1의 처방에 따라 만들어진 약물함유 핵에 Ethylcellulose를 1차로 Eudragit RS 100을 2차로 코팅하여 제조된 서방성 제제를 용출시험한 결과를 나타내는 그래프이다.

제 5도는 실시예 1의 처방에 따라 서방성 과립을 만들 때 같은 양이 폴리머를 단일막과 이중막으로 코팅했을 때의 용출을 비교한 결과를 나타낸 그래프이다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 이중의 제어방출막을 가진 경구 서방성제제와 그 제조방법에 관한 것이다. 지속성제제는 일반의약품이 하루에 3-4회 복용하도록 되어 있는데 반하여 하루에 복용하는 횟수가 1-2회로서 그 복용이 간편하며, 안정적인 약물의 혈중농도를 유지함으로써 일반의약품투여시 약의 약의 최고혈중농도가 치료농도역 보다 높거나 낮아져서 부작용이 발생하거나 약효가 저하되는 단점을 방지할 수 있는 이점이 있다.

이러한 여러 잇점들로 인하여 지속성 제제의 개념이 도입된 이래 주사, 정표, 경첩막 등의 여러 투여경로를 통한 지속성 제제들이 연구되었고 지속화의 방법에 있어서도 방출제어형, 흡수과정 제어형, 표적지향형 등의 다양한 방법들이 개발되었으나 이들중 제제로부터의 약물방출을 제어하는 경구투여 지속성 제제들이 가장 널리 이용되고 있다.

경구 지속성제제로부터 원하는 속도로 약물을 방출시키기 위한 방출제어 방법은 매트릭스형 제제, 방출제어막형 제제, 이온교환형 제제 및 삼투압 이용제제 등이 있으며 일반적으로 경제와 과립 혹은 펠렛형 지속제제에서 매트릭스 또는 방출제어막을 이용한 지속화 기술이 많이 사용되고 있다.

제어방출막형 지속성제제에 있어서 동일한 양의 제어방출 폴리머를 코팅한 경우 제어방출막의 두께는 제제의 크기에 반비례한다. 따라서, 크기가 작은 펠렛이나 과립(특히 용해도가 높은 약물의 경우)은 충분한 방출제어 효과를 얻을 수 있는 두께의 제어방출막을 얻기 위해 다량의 폴리머를 코팅해야 하므로 코팅시간, 코팅용매 및 폴리머의 원가, 장시간의 코팅으로 인한 과립간의 응집현상 등 경제성이 떨어지고, 코팅량을 증가시키는 경우에는 대부분 서방성의 용출(sustained release)보다는 지연성의 용출(delayed release)을 보이기 때문에 원하는 용출패턴을 얻기 어렵다.

또한, 서방성제제의 제어방출막으로 사용되는 폴리머들은 대부분 코팅시 가세제, 점착방지제, 전진기방지제 등의 첨가제를 필요로 한다. 이들 첨가제들은 그 자체의 불용성, 소수성 또는 수용성 등의 성질로 인하여 폴리머 필름막의 성질을 변형시켜서 폴리머 필름막 교유의 약물투과 특성에 변화를 가져오게 한다. 따라서, 원래의 폴리머 필름의 약물투과도는 매우 낮지만 첨가제의 영향으로 투과도가 증가되어 서방화가 어려워지거나 약물방출패턴이 원치않는 형태로 변경되는 경우가 많다.

방출제어막형 지속성 제제로부터의 약물방출은 대부분 수준침투에 의한 확산에 의해 이루어진다. 약물의 방출을 조절하기 위한 목적으로 사용되는 폴리머들은 물에 대한 용해여부에 따라 수용성과 비수용성으로 나뉘며 약물을 방출하는 과정도 수용성이면서 팽윤하는 것, 비수용성이면서 팽윤하는 것, 팽윤하면서 표면부터 탈락(erosion) 하는 것 등이 있으나 대부분의 서방성 제제들은 비수용성이면서 팽윤의 정도에 의해 약물방출이 조절되는 폴리머를 사용하여 제조되고 있으며 다른 여러종류의 제제들이 사판되고 있다.

비수용성 코팅물질 중 가장 이상적인 것은 첨가제의 사용 없이 코팅이 가능하고 수용액중에서의 팽윤도가 낮아 소량의 코팅으로도 충분한 약물방출 효과를 얻을 수 있는 물질이라고 하겠다. 현재 물에 대한 용해도가 비교적 낮은 약물에 대해서는 어느 정도 이러한 효과를 발휘하는 코팅물질이 있으나 높은 수용성을 가진 약물에 대하여서는 충분한 방출제어 효과를 얻기 어렵다.

한편, 수용성이 높은 약물의 경우에는 최초의 코팅물질이 가지고 있는 그 약물에 대한 투과도보다 더욱 투과도를 낮추어야 하는데, 이를 위한 방법으로는 코팅막의 두께를 증가시키는 방법과 약물방출을 지연시키는 첨가제(대부분 소수성물질)를 혼합하여 코팅하는 방법이 사용되어 왔다. 그러나, 이 경우에는 대부분 일시적으로 수분의 침투를 억제하지만 일단 수분이 침투되면 약물방출의 억제효과가 저하되어 방출곡선은 일정한 지연시간 후 비교적 빠른 방출을 나타내는 S자도양을 나타내게 되므로 원하는 방출특성을 갖는 서방성 제제를 제조하기가 용이하지 않다.

본 발명자는 비수용성으로서 코팅성이 우수하여 가스제나 정전기방지제의 사용없이도 코팅이 용이하며 팽윤에 의하여 약물을 방출하는 폴리머로 약물 함유 핵(core)을 코팅하여 공극(pore)이 작고 치밀한 방출제어 필름막을 형성시킨 뒤, 그 외측에 이 막의 팽윤을 억제시킬 수 있는(팽윤도가 낮은) 견고한 필름을 코팅하면 결국 두 막의 장점을 모두 갖는, 즉 막조적이 치밀하고(내측막의 특성) 팽윤도가 낮아 약물투과가 낮은 방출제어막을 만들 수 있다는 데 착안하여 본 발명을 완성하게 되었다.

이에따라, 본 발명자는 에틸셀룰로오스를 사용하여 균질하고(첨가제가 없으므로) 치밀한 구조를 갖는 1차 방출제어막을 코팅하고, 그 위에 유드라진 RS 100(Eudragit RS 100)으로 다시 한 번 코팅함으로써 1차 코팅막의 팽윤을 억제시켜, 적은 코팅량으로도 약물방출을 효과적으로 억제할 수 있는 이중막 시스템(Double Layer System)을 개발하였다(제 1도).

서방성제제의 방출제어막으로 널리 사용되고 있는 여러 종류의 유드라진 중 팽윤도 즉 약물의 투과도가 가장 낮은 유드라진 RS 100은 단독으로 사용하여 제어방출막으로 이용하려면 코팅시 가스제가 필요하고 정전기 발생을 인한 입자들간의 물리력은 현상 때문에 정전기 방지제의 첨가가 필요하므로, 그 코팅물질이 가지고 있는 팽윤도에 비하여 충분한 방출억제 효과를 얻기 어렵다. 또한 다량을 코팅할 경우 어느 정도의 약물방출 억제 효과는 얻을 수 있으나 일반적인 서방성제제의 방출패턴인 1차 속도 또는 0차 속도의 방출과는 전혀 다른 방출패턴을 나타내게 되며 고가인 유드라진의 다량 사용 및 코팅시간의 연장으로 인하여 제품의 가격경쟁력 면에서도 크게 불리하다 하겠다.

본 발명의 서방성 제제는 이중의 방출제어막을 이용한 지속성제제로서 단일방출막을 사용한 제제에 비하여 적은 양의 방출제어막으로도 방출제어 효과가 우수하므로, 용해도가 큰 약물의 경우에도 보다 적은 양의 제어방출막 코팅에 의해 대상 약물의 서방화가 가능할 뿐 아니라 제조가 용이하고 제조시간 및 원료를 절감함으로써 제조경비를 줄일 수 있는 효과가 있다.

아래의 예는 본 발명을 상세히 설명하며 본 실시 예에 국한되는 것은 아니다.

#### 실시 예1

##### 제초치방

- 1) 논파레일(Nonpareil) 103
- 2) 클로로페닐아민 말리에이트(CPM)
- 3) 하이드록시프로필셀룰로오스 LF(HPC-LF)
- 4) 이소프로필알콜(IPA)
- 5) 에틸셀룰로오스(EC)
- 6) 유드라진 RS 100
- 7) 마그네슘 스테아레이트

8) 폴리에틸렌글리콜 6000(PEG 6000)

9) 아세톤

10) 에탄올

실시 예2

제조차방

1) 논파레일(Nonpareil) 103

2) 카르비복사민 말리에이트

3) 하이드록시프로필셀룰로오스 LF(HPC-LF)

4) 이소프로필알콜(IPA)

5) 에틸셀룰로오스(EC)

6) 유두라짓RS 100

7) 마그네슘 스테아레이트

8) 폴리에틸렌글리콜 6000(PEG 6000)

9) 아세톤

10) 에탄올

실시 예3

제조차방

1) 논파레일(Nonpareil) 103

2) 브로모페닐아민 말리에이트(BPM)

3) 하이드록시프로필셀룰로오스 LF(HPC-LF)

4) 이소프로필알콜(IPA)

5) 에틸셀룰로오스(EC)

6) 유두라짓RS 100

7) 마그네슘 스테아레이트

8) 폴리에틸렌글리콜 6000(PEG 6000)

9) 아세톤

10) 에탄올

상기 처방에 따라 약물인 CPM, 카르비녹사민 말레이트(Carbinoxamine maleate) 또는 브로모페닐아민 말레이트(Bromophenylamine)을 HPC-LF 및 에탄올 용액을 결합액으로 하여 논파레일 103에 입혀 약물 함유 액을 만들고 그 위에 1차 코팅물질로 EC를 사용하여 코팅한다. 또한 1차 코팅한 팸렛에 2차 코팅 물질로 유드라짓 100을 사용하여 다시 한 번 코팅함으로써 서방성 과립을 제조하고 이것을 건조하여 서방성 제제의 제조를 완성한다. 이 때 마그네슘 스테아레이트와 PEG 6000을 사용한다.

#### 실험 예 1.

: 1차 코팅물질로 사용한 에틸셀룰로오스의 양에 따른 용출패턴의 변화

상기 실시 예 1의 처방에 따라 만들어진 약물 함유 액에 EC의 양을 달리하여 1차 코팅한 후 용출시험 한 결과는 제2도와 같다.

각 실험에서 코팅에 사용한 CF-granulator의 코팅조건(표1) 및 용출시험 및 분석의 조건(표2)은 아래와 같다.

제 2도에서 EC를 사용하여 단일막으로 코팅할 경우 충분한 방출효과를 얻기 위해서는 많은 양의 폴리머를 코팅해야만 하므로 코팅시간, 코팅용매 등 경제성이 떨어짐을 알 수 있다. 즉 폴리머인 EC를 제제중량대비 25%까지 코팅하여도 충분한 방출억제효과를 나타내지 못함을 알 수 있다.

#### 실험 예 2.

: 1차 코팅물질로 사용한 Eudragit RS 100의 양에 따른 용출패턴의 변화

상기 실시 예 1의 처방에 따라 만들어진 약물 함유 액에 Eudragit RS 100의 양을 달리하여 1차 코팅한 후 용출시험 한 결과는 제3도와 같다.

제 3도에서 유드라짓 RS 100을 1차 코팅물질로 하여 단일막으로 코팅한 결과 초기에는 수분의 침투를 억제하여 좋은 효과를 지니지만 일단 수분이 침투하고 나면 방출억제효과가 저하되어 약물 방출이 빠른 패턴을 보임으로서 약물의 서방화에 있어 바람직하지 않음을 알 수 있다.

#### 실험 예 3.

: 1차 코팅물질로 에틸셀룰로오스, 2차 코팅물질로 Eudragit RS 100을 사용한 이중 코팅막 구조에서의 용출패턴

상기 실시 예 1의 처방에 따라 만들어진 약물 함유 액에 아래의 처방에 따라 1차로 에틸셀룰로오스를 2차로 Eudragit RS 100을 코팅하여 제조된 서방성 제제를 용출시험한 결과는 제 4도와 같다.

제 4도에서 1차 코팅물질로 EC를 사용하고 2차 코팅물질로 유드라짓 RS 100을 사용하여 본 발명자가 발명한 이중막 구조로 코팅을 한 경우 적은 양으로도 방출억제효과가 우수하고 또한 약물방출패턴이 시간에 따라 거의 일정하여 약물을 서방화시켰을 때 안정적인 혈중농도를 유지함으로써 서방성 제제로서의 자질을 살릴 수 있다.

#### 실험 예 4.

: 단일막과 이중막의 용출패턴의 비교 분석

실시예 1의 처방에 따라 서방성 과립을 만들 때 같은 양의 폴리머를 단일막과 이중막으로 코팅했을 때의 용출을 비교하여 제 5도에 나타내었다.

제 5도에서 같은 양의 폴리머를 사용하여 코팅하였을 때 EC나 유드라짓 RS 100만을 단일막으로 코팅하였을 때와 비교하여 본 발명자가 개발한 이중막으로 코팅하면 단일막에 비해 우수한 방출억제효과를 나타내어 경제성이 우수할 뿐만 아니라 약물이 시간에 따라 거의 일정하게 방출됨으로서 서방성 제제에 유용함을 알 수 있다.

표 1. CF-Granulator 코팅조건

Inlet air temperature(℃)	30
Product bed temperature(℃)	20±5
Spray nozzle pressure(psi)	40-50
Spray nozzle diameter(mm)	1
Pan speed(rpm)	250 - 300

표 2. 용출조건 및 분석법

Method	Basket method
Medium	pH6.8 buffer(500ml)
Rotary speed	100 rpm
Temperature	37±0.5℃
Analytical method	UV(265nm)

(57) 청구의 범위

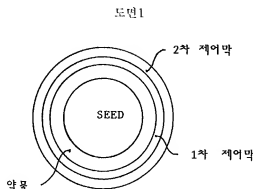
#### 청구항 1.

클로로페닐아민 말레이트(Chlorophenylamine maleate : CPM), 카르복사민 말레이트(Carboxamine maleate) 및 브로모페닐아민 말레이트(Bromophenylamine maleate)에서 선택된 수용성 약물을 함유하는 핵(core)에 1차 제어방출막으로 비수용성 중합체인 에틸셀룰로오스 10중량%로 코팅한 다음, 그 위에 비수용성 중합체인 유드라짓 RS 100(Eudragit RS 100) 5 내지 15중량%로 다시 코팅하여 약물방출을 제어하는 서방성 제제.

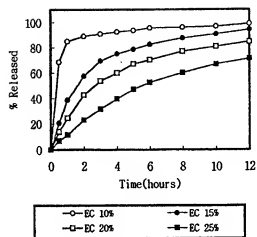
#### 청구항 2.

클로로페닐아민 말레이트(Chlorophenylamine maleate : CPM), 카르복사민 말레이트(Carboxamine maleate) 및 브로모페닐아민 말레이트(Bromophenylamine maleate)에서 선택된 수용성 약물을 함유하는 핵(core)에 1차 제어방출막으로 에틸셀룰로오스 10중량%로 코팅한 다음, 그 위에 유드라짓 RS 100(Eudragit RS 100) 5 내지 15중량%로 다시 코팅하여 약물방출을 제어하는 서방성 제제를 제조하는 방법.

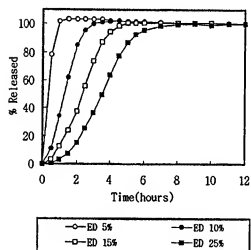
도면



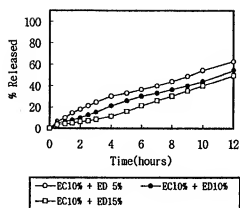
도면2



도면3



도면4



도면5

